

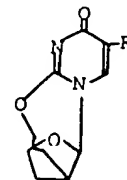
(54) PREPARATION OF 5-FLUOROURACIL DERIVATIVE

- (11) 55-154976 (A) (43) 2.12.1980 (19) JP
 (21) Appl. No. 54-63636 (22) 22.5.1979
 (71) TAIHOU YAKUHIN KOGYO K.K. (72) SHIYUUICHI UEDA(3)
 (51) Int. Cl³. C07D498/14//A61K31/505(C07D498/14,C07D239/00,C07D263/00,C07D307/00)

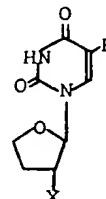
NEW MATERIAL: 2,3'-Anhydro-1-(tetrahydro-2'-furyl)-5-fluorouracil shown by the formula I.

USE: A carcinostatic substance or its synthetic intermediate.

PROCESS: A trans-1-(3'-halogenotetrahydro-2'-furyl)-5-fluorouracil shown by the formula II (X is halogen) is subjected to ring closure in water or an organic solvent, preferably in the presence of a reaction accelerator at 0~150°C, preferably at room temperature to 100°C for 10 minutes~24hrs to give a compound shown by the formula I in high yields with ease. A basic substance, e.g., NaOH, sodium methoxide, or an acidic substance, e.g., acetic acid is used as the reaction accelerator. The starting material shown by the formula II is obtained by reacting 2,4-bis(trimethylsilyl)-5-fluorouracil with a 2,3-dihalogenotetrahydrofuran in a solvent or in the absence of a solvent.



I



II

(54) NOVEL CARBORANE DERIVATIVE

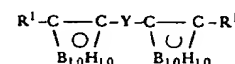
- (11) 55-154982 (A) (43) 2.12.1980 (19) JP
 (21) Appl. No. 54-64175 (22) 24.5.1979
 (71) SHIONOGI SEIYAKU K.K. (72) TETSUSHI TOTANI(2)
 (51) Int. Cl³. C07F5/02//A61K31/69

NEW MATERIAL: 1,2-Closo carborane shown by the formulae I~IV [R¹ is H, alkyl, or aryl; R² and R³ are R¹ or form alkylene; R⁴ is alkyl or halogen; R⁵ is (CH₂)_m CH₃ or (CH₂)_m-OR⁶ (m is 3~15; R⁶ is aryl); Y is -N=N-, -S-S-, etc.], corresponding 7,8-nido carborane, and its salt.

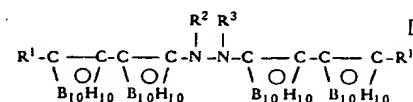
EXAMPLE: A compound shown by the formula V.

USE: An antimicrobial agent. Extremely effective against fungi. Useful as a germicide and an anti-infective.

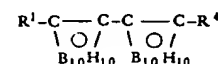
PROCESS: For example, a compound shown by the formula VI is treated with an alkali metal in liquid ammonium and changed into a divalent ion, which is condensed in the presence of KMnO₄ or CuCl₂ to give a compound shown by the formula I (Y is -N=N-). This compound is converted into 7,8-nido carborane, if necessary.



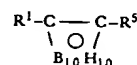
I



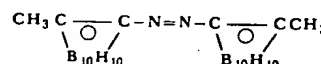
II



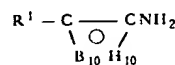
III



IV



V



VI

(54) PREPARATION OF ACETOXYSILANE

- (11) 55-154983 (A) (43) 2.12.1980 (19) JP
 (21) Appl. No. 54-63721 (22) 23.5.1979
 (71) CHISSO K.K. (72) KENICHI WATANABE(1)
 (51) Int. Cl³. C07F7/04,C07F7/18

PURPOSE: To obtain acetoxysilanes useful as a raw material for an organic siloxane polymer, silanol, etc. in high yields without a by-product of acetyl chloride, by reacting a specific silane derivative with acetic acid in a specified solvent of a hydrocarbon.

CONSTITUTION: A silane derivative shown by the formula I (R is H, alkyl, vinyl, aryl, or allyl; n is 0~3) is reacted with acetic acid in a solvent of a halogenated lower fatty hydrocarbon to give an acetoxysilane shown by the formula II. A solvent being liquid at normal temperatures at normal pressure, having one carbon atom, is suitable as the solvent, especially CHCl₃ or CCl₄ is the fittest. The reaction temperature is 150~30°C and the reaction time is 1~30hr. Since acetyl chloride will not occur as a by-product and the effusion speed of hydrochloride evolved as a by-product is high, the desired substance can be obtained extremely efficiently.



I



II

⑪ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報 (A)

昭55—154982

⑤Int. Cl.³
C 07 F 5/02
// A 61 K 31/69

識別記号

庁内整理番号
 7329—4H
 6617—4C

④公開 昭和55年(1980)12月2日

発明の数	1
審査請求	未請求

(全 17 頁)

⑤④新規カーボラン誘導体

奈良市中登美ヶ丘1の1994の3
中登美団地D53の303

②特 願 昭54—64175

⑦發明者倭勝也

②出 願 昭54(1979)5月24日.

茅木市東太田 1 の 1 の 814

⑦発明者 戸谷徹志

⑦出願人 塩野義製薬株式会社

宝塚市月見山1の15の2

大阪市東区道修町3丁目12番地

⑦発 明 者 青野勝利

⑦代理人 弁理士 岩崎光隆

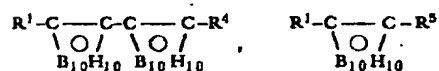
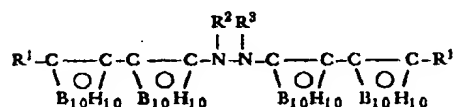
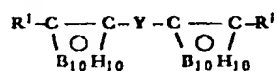
明 細 書

1. 発明の名称

新規カーボン誘導体

2. 特許請求の範囲

一般式



で示される 1,2-クロソ型カーボランおよび対応する 7,8-ニド型カーボランならびにその塩。

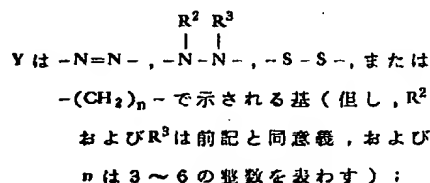
(但し、R¹は水素、アルキル、またはアリール；

R^2 および R^3 は独立して水素，アルキルまたはアリール，或いは一緒になつてアルキレン；

R^4 はアルキルまたはハロゲン；

$$R^5 \text{ は } -(CH_2)_mCH_3 \text{ または } -(CH_2)_m-OR^6$$

で示される基（但し、 m は3～15の
整数、および R^6 はアリールを表わ
す）；および

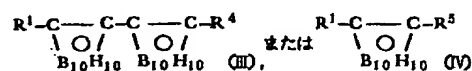
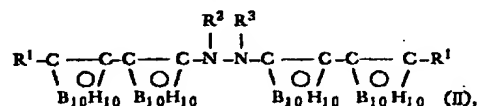
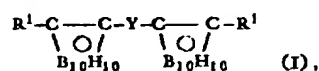


を各々表わす（但し， Y が $-S-S-$ である 1,

2-クロソ型カーボランは除く)。】。

3.発明の詳細な説明

本発明は新規カーボン誘導体に関する。更に詳しくは一般式：



(但し、 R^1 は水素、アルキル、またはアリール；

R^2 および R^3 は独立して水素、アルキルまたはアリール、或いは一緒になつてアルキレン；

R^4 はアルキルまたはハロゲン；

R^5 は $-(CH_2)_mCH_3$ または $-(CH_2)_m-OR^6$

で示される基(但し、 m は3~15

の整数、および R^6 はアリールを

表わす。)；および

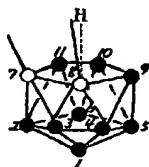
R^2R^3
Yは $-N=N-$ 、 $-N-N-$ 、 $-S-S-$ 、または
 $-(CH_2)_n-$ で示される基(但し、 R^2
および R^3 は前記と同意義、およ
び n は1~6の整数を表わす)；

を各々表わす)

で示される1,2-クロソ型カーボラン(但し、Yが $-S-S-$ である1,2-クロソ型カーボランは除く)および対応する7,8-ニド型カーボラン、ならびにその塩に関する。

従来よりカーボラン骨格を有する種々の化合物

- 3 -



上記定義を更に詳細に述べれば、アルキルとは低級アルキル、更に具体的には炭素数1~5のアルキルを意味し、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、tert-ペンチルなどがあげられる。アリールとは、フェニル、または2位、4位および/または5位がハロゲンで適宜置換されたフェニルを意味する。ハロゲンとはフルオロ、クロロ、ブromoなどを意味する。

本発明の化合物(I)~(IV)の製法を下記に示す。

A. 化合物(I)の製法

(I) Y = $-N=N-$ である時

(以下余白)

- 5 -

特開昭55-154982(2)

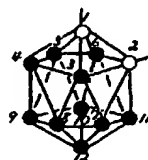
が合成され、脳腫瘍の治療薬として、また抗菌剤として有用であることが報告されている(たとえば日本特許第631892号)。

本発明者らは上記一般式(I)~(IV)で示される新規カーボラン誘導体を合成し、これらがすぐれた抗菌作用、特に抗真菌作用を有することを見出し、本発明を完成するにいたつた。

上記一般式中、 $-C-C-$ で示される1,2-



クロソ型カーボランは下記に示す構造を有する。



○は炭素原子

●はホウ素原子-水素原子を示す。

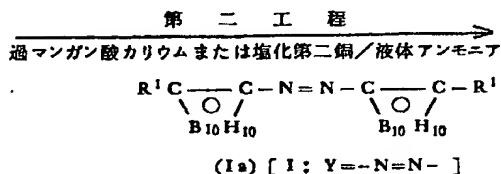
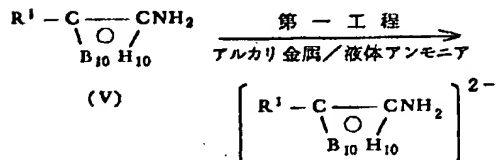
また、対応する7,8-ニド型カーボランは

$-C-C-$ で示され、下記に示す構造を有する。



(以下余白)

- 4 -

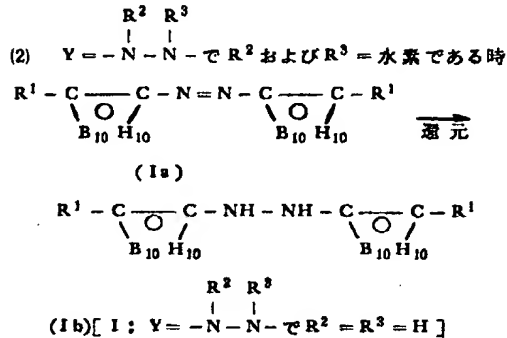


(但し、 R^1 は前記と同意義。)

本反応は、原料化合物(V) [zh.obshch.khim., 37, 506 (1967年)に記載] にアルカリ金属を2当量作用させて2価のイオンにする第一工程および2モルのカーボランを過マンガン酸カリウムまたは塩化第二銅で縮合させる第二工程からなる。第一工程は公知手段であり、たとえばzh.obshch.khim., 37, 506 (1967年)などに記載されている。第二工程は新規工程であり、液体アンモニア中過マンガン酸カリウムを加

- 6 -

えることにより容易に達成しうる。本工程は冷却下、通常 $-70 \sim -40^\circ\text{C}$ 、好ましくは $-60 \sim -50^\circ\text{C}$ 、更に好ましくは $-60 \sim -55^\circ\text{C}$ で行なう。



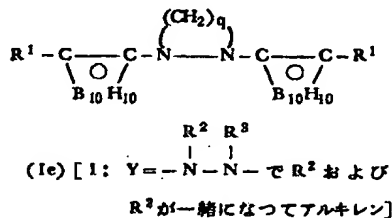
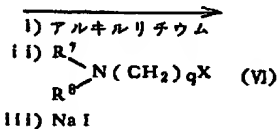
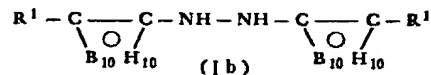
(但し、 R^1 は前記と同意義。)

A-(1)で製造した化合物(Ia)を還元することにより化合物(Ib)を得ることができる。還元剤としては、ヒドラゾ基の還元通常用いる還元剤をすべて適用しうる。たとえば、水素化アルミニウムリチウム、水素化ホウ素ナトリウムなどの水素化金

- 7 -

ヒドラゾ基に置換基を導入する工程は常套手段を用いて達成しうる。すなわち、対応する基 R^2 のアルカリ金属塩 R^2M および/またはアルカリ金属の水素化物 MH と R^3 のハロゲン化物 R^3X を作用させることにより、 R^2 および/または R^3 を導入しうる。

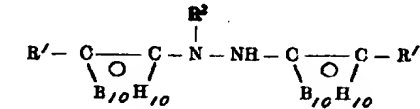
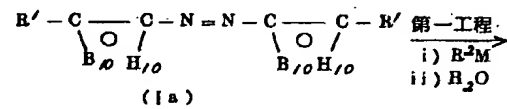
(4) $Y = -\overset{\text{R}^2}{\text{N}}-\overset{\text{R}^3}{\text{N}}-$ で R^2 および R^3 が一緒になってアルキレンを示す時



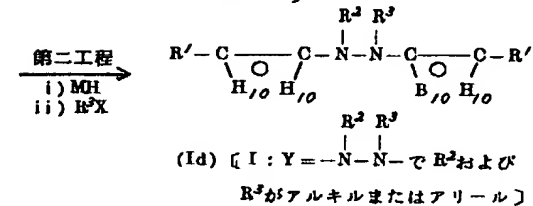
- 9 -

属錯体などがあげられる。

(3) $Y = -\overset{\text{R}^2}{\text{N}}-\overset{\text{R}^3}{\text{N}}-$ で R^2 および R^3 = アルキルまたはアリールである時



R^2 = アルキルまたはアリール、
 $\text{R}^3 = \text{H}$]



(但し、 R' は前記と同意義

Mはアルカリ金属；Xはハロゲンを示す。)

- 8 -

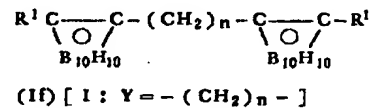
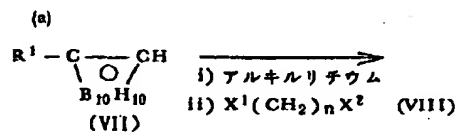
(但し、 R^1 は前記と同意義；

R^2 および R^3 は同一または相異なるアルキル；および

qは2～4の整数を表わす。

化合物(Ib)に、例えばn-ブチルリチウムなどのアルキルリチウムを加えてヒドラゾ基の水素をリチウムに置き換えた後、三級アミン(VI)およびヨウ化ナトリウムを加えることにより化合物(Ic)を得る。

(5) $Y = -(\text{CH}_2)_n-$ である時



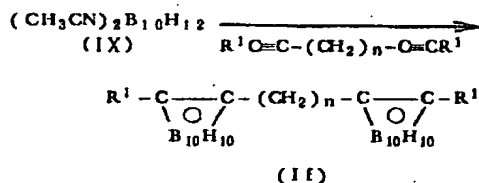
(但し、 R^1 およびnは前記と同意義；および

X^1 および X^2 は同一または相異なるハロゲンを示す。)

- 10 -

原料化合物 (VII) (Inorg.Chem., 2, 1111 (1963年) および 2, 1089 (1963年) ならびに Izv.Akad.Nauk.SSSR, Ser.Khim., 2238 (1963年) に記載) にアルキルリチウムを1当量加えて炭素原子に直結している水素原子をリチウムに置き換え, 化合物 (VII) を作用させることにより達成しうる。この方法は公知であり, たとえば Inorg.Chem., 2, 1097 および 1120 (1963年) に記載されている。

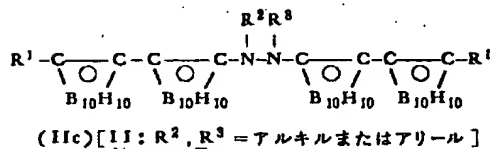
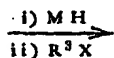
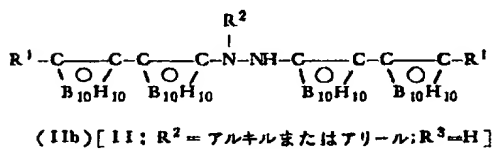
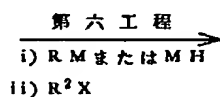
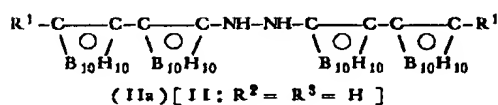
(b)



(但し, R^1 および n は前記と同意義)

原料化合物 (IX) および反応工程は公知であり, ともに Inorg.Chem., 2, 1089 および 1111 (1963年) ならびに Izv.Akad.Nauk.SSSR, Ser.Khim., 2238 (1963年) に記載され

- 11 -



(但し, R^1 は前記と同意義; R^4 はアルキルを示す。)

原料化合物 (X) (J. Am. Chem. Soc., 86, 1643 (1964年)) にアルキルリチウムを1当量加えて炭素原子に結合している水素原子をリチウム

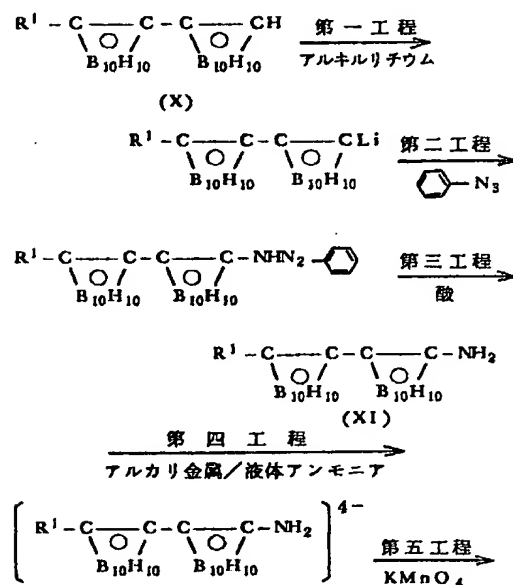
- 13 -

ている。

特開昭55-154982 (4)

B. 化合物 (III) の製法

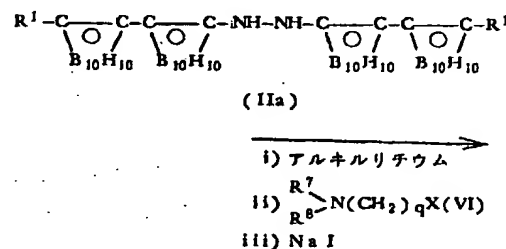
(1) R^2 および R^3 = 水素, アルキルまたはアリールである時



- 12 -

に置き換え, フェニルアジドを加えてアジ化物とし, これを酸の存在下で加水分解して化合物 (XI) とする。第一〜第三工程はいずれも公知の反応であり, Inorg.Chem., 2, 1097 (1963年) および Izv.Akad.Nauk.SSSR, 1895 (1972年) に記載されている。化合物 (XI) を4当量のアルカリ金属で4価のイオンとした後, 過マンガン酸カリウムで縮合させると, 化合物 (IIa) を得る。第四および第五工程はA-(1)の第一および第二工程と同じ手順で達成しうる。また, 化合物 (IIa) にA-(2)の第二工程および第三工程と同じ操作を施すと, 化合物 (IIb) および (IIc) を得る。

(2) R^2 および R^3 が一緒になってアルキレンを示す時



- 14 -

-1372-

に変換しうる。

本発明は、上記の様な有機塩およびアルカリ金属塩なども包含する。

化合物(I)～(IV)に対応する7,8-ニド型カーボランは強力な抗菌作用、特に抗真菌作用を有する。代表的な化合物の抗真菌活性を下記に最少阻止濃度(MIC: $\mu\text{g}/\text{ml}$)で示す。

(以下余白)

- 19 -

MIC ($\mu\text{g}/\text{ml}$)
接種菌量: $10^6/\text{ml}$

化合物	(a)	(b)	(c)	(d)
	3.1		12.5	6.2
	6.2		6.2	12.5
	3.1		3.1	25
	3.1	6.2	3.1	12.5
	3.1	6.2	3.1	25
	6.2		3.1	3.1
	0.8	1.6	1.6	6.2
	1.6	3.1	1.6	6.2
	3.1		3.1	6.2
	1.6	1.6	3.1	12.5
クロトリマゾール	3.1	3.1	3.1	<0.1
アムホテリシン B	1.6		3.1	3.1

(注)

- (a) = カンジダ・アルビカンス M-9
(*Candida albicans* M-9)
(b) = カンジダ・アルビカンス KE-2
(*Candida albicans* KE-2)
(c) = アスペルギルス・フミガツス
(*Aspergillus Fumigatus*)
(d) = トリコフィトン・アステロイデス
(*Tricophyton asteroides*)

本発明における7,8-ニド型カーボランは上記の様に、すぐれた抗真菌作用を有し、医薬または動物薬として有用である。すなわち、本発明の7,8-ニド型カーボランは、カンジダ・アルビカンス(*Candida albicans*)、アスペルギルス・フミガツス(*Aspergillus Fumigatus*)などの真菌によつて引きおこされる種々の感染症の治療および予防に用いられる。また、殺菌剤として、腐敗しやすい食品に添加したり、或いは消毒薬として細菌の存在しうる場所や器具に適用しうる。

以下に実施例を示して本発明の態様を明らかに

- 21 -

る前にアンモニアを完全に気化させると爆発を起こすことがあるので要注意)。反応液を濾過し、泥状残渣を無水ベンゼン50mlで3回洗う。濾液と洗液を合わせ、溶媒を減圧留去し、残渣をアセトンで処理すると、化合物2342mg(収率71%)を得る。これを塩化メチレン-n-ヘキサンから再結晶する。

融点 225℃

元素分析($C_8H_{26}N_2B_{20}$ として)

計算値(%): C, 21.04; H, 7.65; N, 8.18.

実測値(%): C, 21.40; H, 7.80; N, 8.25.

MSスペクトル

$M^+ m/e$ 346

ラマンスペクトル

1550 cm^{-1}

実施例 I-2~3

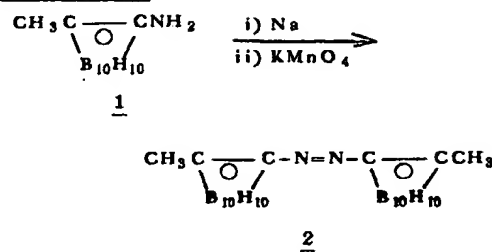
実施例 I-1と同様にして下記化合物を製造しうる。

(以下余白)

- 23 -

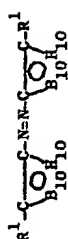
する。

実施例 I-1



あらかじめ乾燥し、凝縮させた液体アンモニア20ml中に、化合物1485mg(2.8ミリモル)を加え、内温-60~-65℃で金属ナトリウム130mg(5.65グラム当量)を少量ずつ添加した後15分間攪拌する。次に、内温-57~-59℃で過マンガン酸カリウム0.9g(5.65ミリモル)を5分間を要して加え、10分間攪拌を続ける。冷却浴を取り去り、内容物が約1/3になるまでアンモニアを気化させた後、-60℃で無水トルエン50mlを滴下し、再び冷却浴を取り去り、アンモニアを完全に気化させる(トルエンを加え

- 22 -

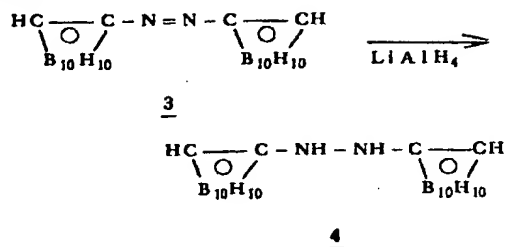


実施例 No.	R ¹	融点 (°C)	元素分析	
			計算値 (%)	実測値 (%)
I-2	H	181.5-183	($C_4H_{22}N_2B_{20}$ として) C, 15.28; H, 7.05; N, 8.91.	C, 16.15; H, 7.19; N, 8.86.
I-3	C_6H_5	243-244.5	($C_{16}H_{30}N_2B_{20}$ として) C, 41.18; H, 6.48; N, 6.00.	C, 41.27; H, 6.60; N, 5.93.

- 1375 -

- 24 -

実施例 II-1

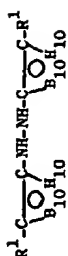


実施例 I-2 で製造しうる化合物 3 53 ㍉ (0.17 ミリモル) をエーテルに溶かし、過剰の水素化アルミニウムリチウム 80 ㍉ (2 ミリモル) をエーテル中、室温で反応させる。冷却下、反応溶液に飽和塩化アンモニウム水溶液を徐々に滴下する。有機層を分離し、水洗、乾燥後、溶媒を留去する。残渣をカラムクロマトグラフ〔シリカゲル/塩化メチレン-*n*-ヘキサン (1:1)〕処理し、ついで塩化メチレン-*n*-ヘキサンから再結晶すると化合物 4 30 ㍉ (収率 56%) を得る。

融点 $\sim 230^\circ\text{C}$ (昇華)

元素分析 ($\text{C}_4\text{H}_{24}\text{N}_2\text{B}_{20}$ として)

- 25 -



実施例 No.	R ¹	融点 (°C)	元素分析	
			計 算 値 (%)	実 測 値 (%)
II-2	CH ₃	235 - 237	($\text{C}_6\text{H}_{28}\text{N}_2\text{B}_{20}$ として)	C, 21.67; H, 8.42; N, 8.16.
			C, 20.92; H, 8.19; N, 8.13.	
II-3	C ₆ H ₅	195 - 196	($\text{C}_{16}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{B}_{20}$ として)	C, 41.22; H, 7.05; N, 5.99.
			C, 41.00; H, 6.88; N, 5.98.	

- 27 -

計算値 (%): C, 15.18; H, 7.64; N, 8.85

実測値 (%): C, 15.20; H, 7.71; N, 8.91

IR: $\nu_{\text{max}}^{\text{Nujol}}$ 3050, 3310, 2570 cm^{-1}

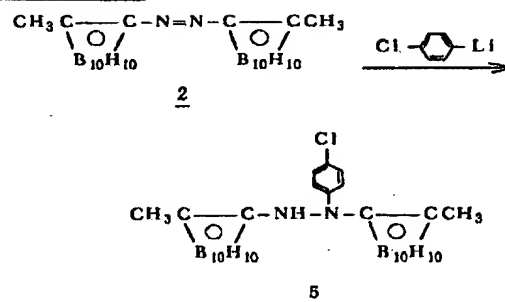
実施例 II-2 ~ 3

実施例 II-1 と同様にして下記化合物を製造しうる。

(以下余白)

- 26 -

実施例 III-1



実施例 I-1 で製造しうる化合物 2 410 ㍉

(1.2 ミリモル) を乾燥ベンゼン 20 ml に溶かし、5 ミリモル濃度の *p*-クロロフェニルリチウムのエーテル溶液を 3 分間を要して滴下し、室温で 20 分間攪拌する。氷冷後、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、水層を少量のエーテルで抽出する。有機層を水洗、乾燥後、溶媒を留去し、残渣をカラムクロマトグラフ〔シリカゲル/塩化メチレン-*n*-ヘキサン (1:5)〕処理すると化合物 5 535 ㍉ (収率 98%) を得る。

融点 $182 \sim 183^\circ\text{C}$

- 1376 -

- 28 -

元素分析 ($C_{12}H_{31}N_2ClB_{20}$ として)

計算値(%): C, 31.67; H, 6.87; N, 6.15;

Cl, 7.79

実測値(%): C, 31.82; H, 6.62; N, 6.95;

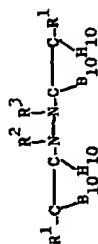
Cl, 7.55

IR: $\nu_{\text{max}}^{\text{Nujol}}$ 3360, 2580 cm^{-1}

実施例 III-2~4

実施例 III-1 と同様にして下記化合物を製造する。

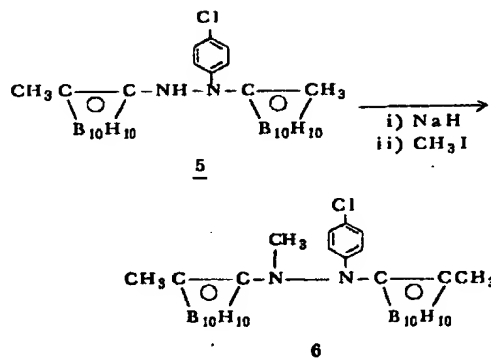
(以下余白)



実施例 No.	R ¹	R ²	R ³	融点 (°C)	元 素 分 析		IR: $\nu_{\text{max}}^{\text{Nujol}}$ cm^{-1}
					計 算 値 (%)	実 測 値 (%)	
III-2	CH ₃	CH ₃	H	194-195	($C_{10}H_{20}N_2B_{20}$ として) C, 23.45; H, 8.43; N, 7.81.	C, 23.62; H, 8.68; N, 7.78.	3270, 2565.
III-3	"	n-C ₄ H ₉	"	163	($C_{10}H_{20}N_2B_{20}$ として) C, 29.98; H, 9.05; N, 6.99.	C, 29.92; H, 9.09; N, 6.72.	3320, 2580.
III-4	"	C ₆ H ₅	"	187-189	($C_{12}H_{31}N_2B_{20}$ として) C, 34.12; H, 7.67; N, 6.66.	C, 34.12; H, 7.89; N, 6.53.	3298, 2576.

- 29 -

実施例 IV-1



実施例 III-1 で製造する化合物 5 120 ㏎ (0.26 ミリモル) をテトラヒドロフラン 3.5 ml に溶かし、氷冷下に水素化ナトリウム 0.43 ミリモルを添加し、10 分間攪拌する。室温でヨウ化メチル 1 ml を添加し、60 °C で 12 時間加熱する。冷後、メタノール 0.5 ml を添加し、溶媒を減圧留去する。残渣に塩化メチレン-n-ヘキサン (1:3) 10 ml を加え、少時間還流した後、不溶物を除去する。母液をカラムクロマトグラフ (シリ

カゲル) 処理した後、濃縮すると、化合物 6 120 ㏎ (収率 97%) を得る。

融点 180~181 °C

元素分析 ($C_{13}H_{33}N_2ClB_{20}$ として)

計算値(%): C, 33.28; H, 7.09; N, 5.97;

Cl, 7.56.

実測値(%): C, 33.49; H, 7.11; N, 6.12;

Cl, 7.72

実施例 IV-2~3

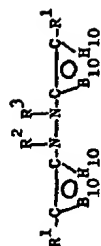
実施例 IV-1 と同様にして下記化合物を製造する。

(以下余白)

- 31 -

-1377-

- 32 -



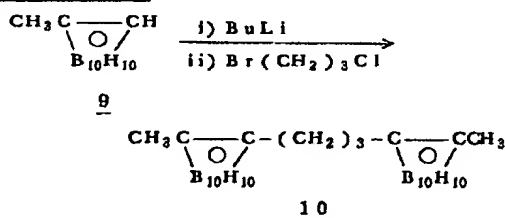
実施例 No.	R ¹	R ²	R ³	融点 (°C)	元素分析		IR: ν_{\max} cm ⁻¹
					計算値(%)	実測値(%)	
IV-2	CH ₃	CH ₃	CH ₃	257	(C ₁₈ H ₃₂ N ₂ B ₂ O ₂ として) C, 25.79; H, 8.66; N, 7.52.	C, 25.59; H, 8.69; N, 7.57.	2550
IV-3	"	"	C ₆ H ₅	192-193	(C ₂₈ H ₃₆ N ₂ B ₂ O ₂ として) C, 35.93; H, 7.89; N, 6.45		

- 88 -

5) Kに溶かし、クロマトグラフ〔シリカゲル〕処理し、約0.5 mlまで濃縮し、静置すると化合物8を無色針状晶75 mg(収率29%)として得る。

融点 194~195°C

実施例 VI-1



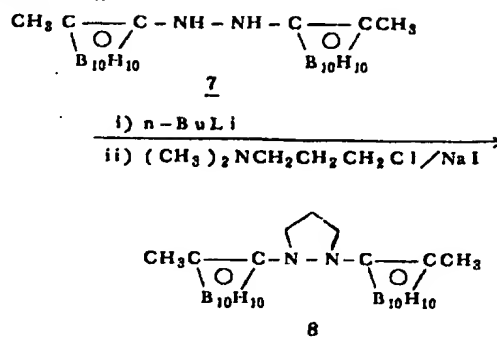
化合物9 158 mg(1ミリモル)をエーテル2 mlに溶かし、n-ブチルリチウム1ミリモルを加え、15~20°Cで30分間攪拌後、1-クロロ-3-ブロモプロパン158 mg(1ミリモル)のベンゼン2 ml溶液を加え、6時間還流する。氷冷後、水5 mlを徐々に加え、有機層を分取し、乾燥後、溶媒を留去する。残渣をn-ヘキサンから2回再結晶すると、化合物10 32 mgを得る。

融点 258~260°C

- 35 -

特開昭55-154982(10)

実施例 V



実施例II-2で製造しうる化合物7 245 mg(0.7ミリモル)をテトラヒドロフラン2 mlに溶かし、2モル濃度のn-ブチルリチウムのヘキサン溶液0.4 mlを室温下に添加し、5分間攪拌する。これに、r-(ジメチルアミノ)プロピルクロリド0.8 mlおよびヨウ化ナトリウム400 mgを加え、窒素気流中55~60°Cで4時間攪拌し、室温まで放冷した後、ベンゼン10 mlおよび水10 mlを順次添加し、振盪する。有機層を分取し、溶媒を留去する。残渣を塩化メチレン-ヘキサン(1:

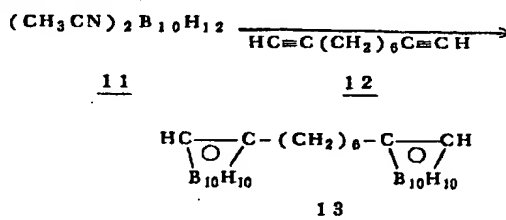
- 34 -

元素分析(C₉H₃₂B₂O₂として)

計算値(%): C, 30.31; H, 9.05; B, 60.63.

実測値(%): C, 29.75; H, 8.94; B, 58.10

実施例 VI-2



化合物11 1.4 g(6.4ミリモル)および化合物12 0.38 g(2.9ミリモル)をトルエン50 mlに溶かし、100~110°Cで6時間攪拌する。冷後、不溶物を濾去し、濾液をアルミナカラムに通した後、減圧濃縮し、得られた残渣を塩化メチレン-n-ヘキサンから再結晶すると、化合物13 0.33 g(収率14%)を得る。

融点 162~163°C

元素分析(C₃₀H₃₄B₂O₂として)

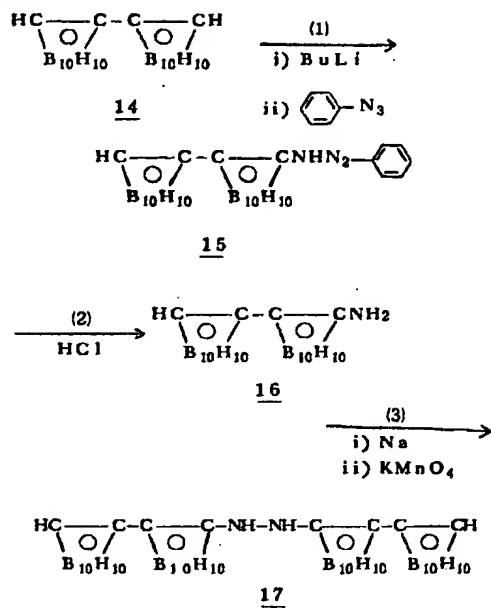
計算値(%): C, 32.41; H, 9.25; B, 58.34.

- 36 -

-1378-

実測値(%) : C, 32.49; H, 9.37; B, 57.91.

実施例 VII



(1) 化合物 14 5.73 g (20 ミリモル) をベンゼン 100 ml に溶かし、窒素気流中、10~15

- 37 -

化合物 16 3.7 g (収率 87 %) を得る。

元素分析 ($\text{C}_4\text{H}_2\text{NB}_{20}$ として)

計算値(%): C, 15.94; H, 7.69; N, 4.65.

実測値(%): C, 15.75; H, 7.84; N, 4.67.

IR: $\nu_{\text{max}}^{\text{Nujol}}$ 3440, 3350, 3030, 2550, 1600 cm^{-1}

(3) 化合物 16 1.24 g (4.0 ミリモル) および乾燥液体アンモニア 50 ml に、ドライアイス-アセトン浴中 -70℃ で攪拌下に、金属ナトリウム 370 ㎎ (16 ミリモル) を少量ずつ加える。10 分後、-60℃ で激しく攪拌しながら、過マンガン酸カリウム 3.16 g (20 ミリモル) を 5 分間を要して加え、-60~-50℃ で更に 5 分間攪拌を続ける。冷却浴を取り去り、液体アンモニアを蒸発させた後、再び -50℃ 以下に冷却してトルエン 50 ml を加え、冷却浴を取り去ってアンモニアを完全に蒸発させる。これに、アセトン 50 ml を加え、充分攪拌した後ろ過し、ろ液を減圧濃縮する。残渣を塩化メチレン 40 ml に溶かし、希塩酸 20 ml を加えて脱塩し、析出結晶をろ取し、

- 39 -

℃ で n-ブチルリチウム 20 ミリモルのエーテル溶液 30 ml を約 10 分間を要して滴下し、室温で 1 時間攪拌する。これに、フェニルアジド 2.38 g (20 ミリモル) のベンゼン 50 ml 溶液を加え、徐々に昇温して 50~60℃ で 2 時間反応させる。水冷後、水 50 ml を加え、有機層を分取し、乾燥後、溶媒を留去する。残渣を n-ヘキサンから再結晶すると、化合物 15 5.9 g (収率 73 %) を得る。

融点 141~143℃ (分解)

元素分析 ($\text{C}_{10}\text{H}_2\text{N}_3\text{B}_{20}$ として)

計算値(%): C, 29.62; H, 6.71; N, 10.36;

B, 53.32

実測値(%): C, 29.74; H, 6.62; N, 10.35;

B, 52.61

(2) 化合物 15 5.7 g (14.1 ミリモル) を酢酸 120 ml に溶かし、90~100℃ で 1 時間加熱した後、溶媒を留去する。残渣をベンゼンで抽出し、抽出液を活性炭で処理し、溶媒を留去する。残渣をエーテル-ヘキサンから再結晶すると、化

- 38 -

ベンゼンから再結晶すると、化合物 17 0.70 g (収率 58 %) を無色結晶として得る。

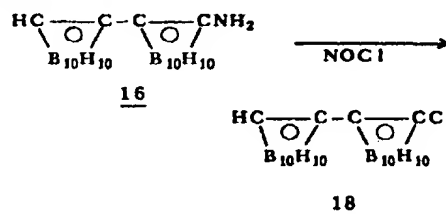
融点 300℃ <

元素分析 ($\text{C}_8\text{H}_4\text{N}_2\text{B}_{20}$ として)

計算値(%): C, 15.94; H, 7.67; N, 4.65.

実測値(%): C, 15.75; H, 7.84; N, 4.67.

実施例 VIII



化合物 16 100 ㎎ (0.33 ミリモル) のクロロホルム 2.5 ml 溶液に、水冷攪拌下に塩化ニトロシル 50 ㎎ (0.66 ミリモル) のクロロホルム溶液を約 2 分間を要して滴下し、室温で 3 時間攪拌する。溶媒を減圧留去し、残渣を塩化メチレン-n-ヘキサン (1:5) に溶かし、カラムクロマトグラフ [シリカゲル] 処理後、n-ペンタンか

- 40 -

ら再結晶すると化合物 18 76 ㍉ (収率 73%) を無色結晶として得る。

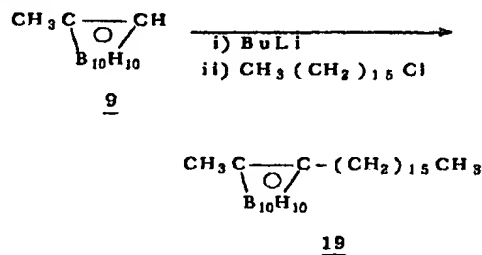
元素分析 ($C_4H_{12}ClB_{10}$ として)

計算値(%) : C, 14.97; H, 6.60; Cl, 11.05.

実測値(%) : C, 15.45; H, 6.70; Cl, 10.94.

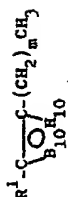
IR : $\nu_{\text{max}}^{\text{Nujol}}$ 3070, 2530 cm^{-1}

実施例 IX-1



化合物 9 156 ㍉ (1 ミリモル) のエーテル溶液に、0~5℃に冷却下、ブチルリチウムのエーテル溶液 (~1.8 ミリモルのブチルリチウム含有) 5 ml を 5 分間を要して滴下する。室温で 1 時間撹拌した後、臭化セチル 520 ㍉ (1.7 ミリモル) のベンゼン溶液 2 ml を室温下で半量を加え、加温

- 41 -



実施例 No.	R ¹	n	融点	元素分析	
				計算値 (%)	実測値 (%)
IX-2	CH ₃	4	液体	(C ₈ H ₂₄ B ₁₀ として) C, 42.07; H, 10.59.	C, 42.32; H, 10.64.
IX-3	"	6	液体	(C ₁₀ H ₂₈ B ₁₀ として) C, 46.84; H, 11.01.	C, 46.56; H, 11.17.
IX-4	"	10	液体		

- 48 -

した後更に半量を加える。4 時間還流した後、反応液を塩化アンモニウム飽和水溶液で処理し、エーテルで抽出する。有機層を分取し、水洗、乾燥後、カラムクロマトグラフ (シリカゲル/ヘキサン) 処理して精製すると、化合物 19 250 ㍉ (収率 85%) を得る。

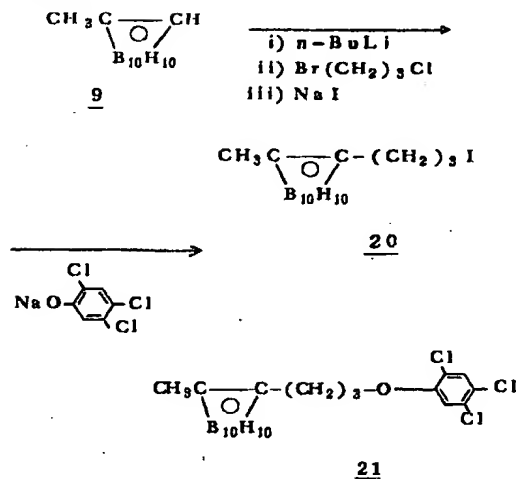
実施例 IX-2~4

実施例 IX-1 と同様にして、下記化合物を製造しうる。

(以下余白)

- 42 -

実施例 X



化合物 9 158 ㍉ (1 ミリモル) のベンゼン溶液 2 ml に、窒素気流中室温下に n-ブチルリチウム 1 ミリモルのエーテル溶液を徐々に加え、10 分間撹拌した後、1-クロロ-3-ブロモプロパン 79.0 ㍉ (5 ミリモル) を加え、油浴上で 3 時間加熱還流する。反応液に、水冷撹拌下に水 1 ml

-1380-

- 44 -

を加え、少時間放置した後、有機層を分取し、乾燥後、溶媒を留去する。残渣をアセトン2 mlに溶かし、ヨウ化ナトリウム300 mgを添加し、50～60℃で4時間撹拌する。アセトンを留去し、残渣にn-ヘキサン5 mlを加え、少し加温した後、室温で放冷して濾過する。濾液を約1 mlまで濃縮し、氷冷すると、化合物20 163 mg(収率50%)を得る。

融点 33℃

元素分析($C_6H_{10}B_{10}I$ として)

計算値(%) : C, 22.09; H, 5.87; I, 38.90.

実測値(%) : C, 22.19; H, 6.12; I, 38.94.

化合物20 140 mg(0.44ミリモル)をアセトン1 mlに溶かし、2,4,5-トリクロロフェノールナトリウム105 mg(0.48ミリモル)を加え、65℃で2.5時間撹拌する。溶媒を減圧留去し、残渣をn-ヘキサン10 mlに加熱溶解し、不溶物を濾去する。濾液を約3 mlになるまで濃縮し、室温で2時間放置すると、化合物21 145 mg(収率84%)を無色結晶として得る。

- 45 -

と、黄色ガム状沈殿が析出する。溶媒を留去し、沈殿を80%メタノール4 mlに溶かし、希塩酸で中和し、カラムクロマトグラフ[アンバーライト(Na型)/水-アセトニトリル(1:1)]処理する。溶出液を約5 mlになるまで濃縮し、10%塩化テトラメチルアンモニウム水溶液1 mlを添加すると、黄色沈殿85 mgを得る。これを少量のアセトンに溶かし、20倍容量のジエチルエーテルを加えて静置すると、化合物22のテトラメチルアンモニウム塩の黄色結晶40 mg(収率39%)を得る。

上記結晶のうち30 mgをアセトニトリル1 mlに溶かし、黄色が消失するまで、撹拌下に希塩酸を添加した後、アセトニトリルを減圧留去する。生成した無色沈殿を濾取し、乾燥すると、化合物22の酸型のテトラメチルアンモニウム塩26 mgを無色結晶として得る。

融点 265～266℃

元素分析($C_{12}H_{16}N_2B_4$ として)

計算値(%) : C, 21.77; H, 8.22; N, 6.35.

- 47 -

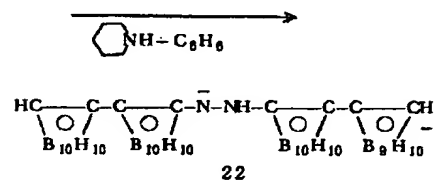
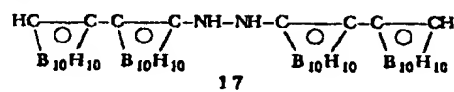
融点 124℃

元素分析($C_{12}H_{16}B_{10}Cl_2O$ として)

計算値(%) : C, 36.41; H, 5.35; Cl, 26.87.

実測値(%) : C, 36.46; H, 5.62; Cl, 26.75.

実施例 XI



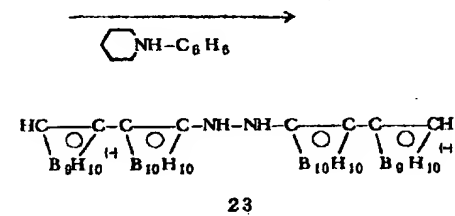
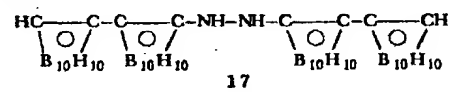
実施例VIIで製造した化合物17 86 mg(0.14ミリモル)をベンゼン4 mlに懸濁し、室温撹拌下にピペリジン100 mg(1.2ミリモル)を添加すると、ヒドラゾアニオンのピペリジニウム塩の赤色懸濁液を得る。これを、窒素気流中、70℃で1時間加熱撹拌すると黄色に変わる。冷却後、反応液を減圧濃縮し、n-ヘキサン5 mlを添加する

- 46 -

実測値(%) : C, 21.53; H, 8.48; N, 6.41.

IR : $\nu_{\text{max}}^{\text{Nujol}}$ 3340, 3310, 3260, 3058, 2560 cm^{-1} .

実施例 XII



実施例VIIで製造した化合物17 50 mg(0.08ミリモル)をベンゼン2 mlに懸濁させ、室温でピペリジン100 mg(1.2ミリモル)を添加し、油浴上6時間加熱還流する。冷後、ベンゼンを減圧留去し、油状残渣をn-ヘキサン少量で洗い、乾燥後、80%メタノール5 mlに溶かし、希塩酸で中和し、カラムクロマトグラフ[アンバーライト

- 48 -

(Na型) / アセトニトリル-水 (1:1)] 処理する。溶出液を約 5 ml になるまで濃縮し、10% 塩化テトラメチルアンモニウム水溶液 0.5 ml を加える。析出した沈殿を析取り、乾燥した後、最少量のメタノールに溶かし、20 容量倍の塩化メチレンを添加して 2 時間静置する。析出した結晶を析取り、120℃, 1 mm Hg で 8 時間乾燥すると、化合物 23 のテトラメチルアンモニウム塩 40 ㍉ (収率 69%) を得る。

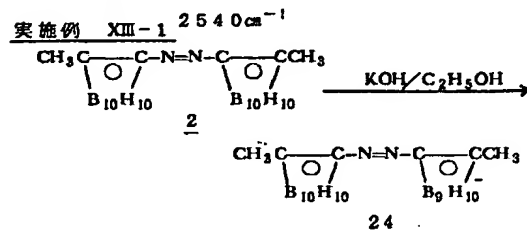
融点 300℃ <

元素分析 (C₁₀H₁₀N₄B₃8 として)

計算値(%) : C, 26.42; H, 9.42; N, 7.70.

実測値(%) : C, 26.33; H, 9.28; N, 7.82.

IR : $\nu_{\text{max}}^{\text{Nujol}}$ 3337, 3260, 3200, 3030.



- 49 -

実施例 II-1 で製造した化合物 4 50 ㍉ (0.16 ミリモル) を乾燥ベンゼン 4 ml に溶かし、過剰のピペリジン 0.12 ml を加え、約 6 時間加熱還流した後、溶媒を減圧留去する。残渣を少量の塩化メチレンに溶かし、やや多量の n-ヘキサンを加え、再び溶媒を留去する。残渣を少量のメタノールに溶かし、希塩酸で中和した後、10 容量倍以上の水を加えると、化合物 27 43 ㍉ (収率 69%) をピペリジニウム塩として得る。

融点 211.5 ~ 212.5℃

元素分析 (C₉H₁₀N₃B₁₀9 として)

計算値(%) : C, 27.59; H, 9.26; N, 10.72.

実測値(%) : C, 27.85; H, 9.18; N, 10.60.

IR : $\nu_{\text{max}}^{\text{Nujol}}$ 3330, 2494 cm^{-1} .

実施例 XII-8 ~ 28

実施例 XII-1 または 2 と同様にして下記化合物を製造しうる。

(以下余白)

実施例 I-1 で製造した化合物 2 150 ㍉ (0.438 ミリモル) を 50 ㍉ (0.9 ミリモル) の水酸化カリウムを含む無水エタノール 30 ml に懸濁し、窒素気流中、約 20℃ で 30 分間攪拌した後、水冷下に希塩酸で中和し、溶媒を減圧留去する。残渣を水に溶かし、塩化テトラメチルアンモニウム水溶液を加えると、化合物 24 155 ㍉ (収率 87%) をテトラメチルアンモニウム塩として得る。

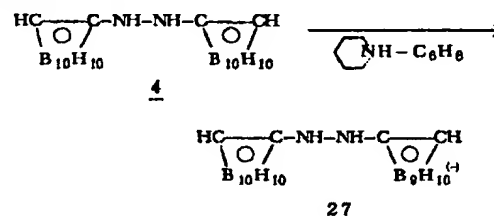
融点 243 ~ 245℃

元素分析 (C₁₀H₁₀N₃B₁₀9 として)

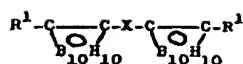
計算値(%) : C, 29.60; H, 9.44; N, 10.35.

実測値(%) : C, 29.72; H, 9.65; N, 10.38

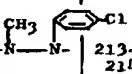

実施例 XII-2

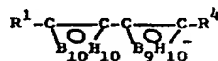


- 50 -

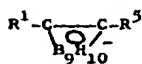


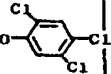
実施例 No.	R ¹	X	融点 (°C)	元 素 分 析		IR : ν_{max} cm ⁻¹ (Nujol)
				計 算 値 (%)	実 測 値 (%)	
XIII-3	H	-N=N-	260	(C ₈ H ₃₄ N ₃ B ₁₉ として) C, 25.44 ; H, 9.07 ; N, 11.13.	C, 25.68 ; H, 9.23 ; N, 11.26.	2520
(テトラメチルアンモニウム塩) (分解)						
XIII-4	C ₆ H ₅	"	245- 246	(C ₂₀ H ₄₂ N ₃ B ₁₉ として) C, 45.32 ; H, 7.99 ; N, 7.93.	C, 42.11 ; H, 8.11 ; N, 7.93.	2520
(テトラメチルアンモニウム塩)						
XIII-5	CH ₃	-NH-NH-	199- 201	(C ₁₁ H ₄₀ N ₃ B ₁₉ として) C, 31.47 ; H, 9.60 ; N, 10.00.	C, 31.79 ; H, 9.82 ; N, 9.75.	3311, 2516.
(ピペリジニウム塩)						
XIII-6	C ₆ H ₅	"	203- 207	(C ₂₁ H ₄₄ N ₃ B ₁₉ として) C, 46.37 ; H, 8.15 ; N, 7.72.	C, 46.29 ; H, 8.43 ; N, 7.69.	3336, 2524.
(ピペリジニウム塩)						
XIII-7	CH ₃	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ -\text{N}-\text{NH}- \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$				
(テトラメチルアンモニウム塩)						
XIII-8	"	$\begin{array}{c} \text{H}-\text{C}_4\text{H}_9 \\ \\ -\text{N}-\text{NH}- \\ \\ \text{H}-\text{C}_4\text{H}_9 \end{array}$	225- 228	(C ₁₄ H ₄₈ N ₃ B ₁₉ として) C, 36.24 ; H, 10.43 ; N, 9.06.	C, 35.94 ; H, 10.33 ; N, 9.09.	2518.
(テトラメチルアンモニウム塩) (分解)						
XIII-9	"	$\begin{array}{c} \text{C}_6\text{H}_5 \\ \\ -\text{NH}-\text{N}- \\ \\ \text{C}_6\text{H}_5 \end{array}$	120- 130	(C ₁₆ H ₄₄ N ₃ B ₁₉ として) C, 39.71 ; H, 9.16 ; N, 8.68.	C, 31.48 ; H, 9.30 ; N, 8.77.	3307, 2520.
(テトラメチルアンモニウム塩) (分解)						
XIII-10	"	$\begin{array}{c} \text{C}_1 \\ \\ -\text{NH}-\text{N}- \\ \\ \text{C}_1 \end{array}$	122- 130	(C ₁₇ H ₄₃ N ₃ C ₁ B ₁₉ として) C, 38.50 ; H, 8.17 ; N, 7.92 ; C ₁ , 6.68.	C, 38.31 ; H, 8.19 ; N, 8.07 ; C ₁ , 7.10.	3360, 2580.
(ピペリジニウム塩) (分解)						
XIII-11	"	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \quad \text{CH}_3 \\ \quad \\ -\text{N}-\text{N}- \\ \quad \\ \text{CH}_3 \quad \text{CH}_3 \end{array}$	300<	(C ₁₂ H ₄₄ N ₃ B ₁₉ として) C, 33.06 ; H, 10.17 ; N, 9.64.	C, 32.98 ; H, 10.13 ; N, 9.77.	2505.
(テトラメチルアンモニウム塩)						
XIII-12	"	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \quad \text{C}_6\text{H}_5 \\ \quad \\ -\text{N}-\text{N}- \\ \quad \\ \text{CH}_3 \quad \text{C}_6\text{H}_5 \end{array}$	149- 153	(C ₁₇ H ₄₆ N ₃ B ₁₉ として) C, 41.00 ; H, 9.31 ; N, 8.44.	C, 40.83 ; H, 9.25 ; N, 8.42.	2510.
(テトラメチルアンモニウム塩) (分解)						

実施例 No.	R ¹	X	融点 (°C)	元 素 分 析		IR : ν_{max} cm ⁻¹
				計 算 値 (%)	実 測 値 (%)	
XIII-13	CH ₃		213- 214	(C ₁₈ H ₁₅ N ₃ ClB ₁₉ として) C, 39.71 ; H, 8.33 ; N, 7.72 ; Cl, 6.51.	C, 39.62 ; H, 8.32 ; N, 7.75 ; Cl, 7.11.	2523
		(ピペリジニウム塩)				
XIII-14	"		94- 98 (分解)	(C ₁₃ H ₁₄ N ₃ B ₁₉ として) C, 34.86 ; H, 9.91 ; N, 9.38.	C, 34.70 ; H, 9.80 ; N, 9.15.	
		(テトラメチルアンモニウム塩)				
XIII-15	H	-CH ₂ -	300<	(C ₉ H ₂₆ NB ₁₉ として) C, 29.71 ; H, 9.97 ; N, 3.85.	C, 29.84 ; H, 9.84 ; N, 3.69.	3060, 2500.
		(テトラメチルアンモニウム塩)				
XIII-16	"	-(CH ₂) ₂ -	300<	(C ₁₀ H ₃₈ NB ₁₉ として) C, 31.79 ; H, 10.14 ; N, 3.71.	C, 31.53 ; H, 10.44 ; N, 3.89.	
		(テトラメチルアンモニウム塩)				
XIII-17	CH ₃	-(CH ₂) ₃ -	300<	(C ₁₃ H ₄₄ NB ₁₉ として) C, 37.19 ; H, 10.56 ; N, 3.34.	C, 36.40 ; H, 10.66 ; N, 3.50.	
		(テトラメチルアンモニウム塩)				
XIII-18	H	-(CH ₂) ₆ -	300<	(C ₁₄ H ₄₆ NB ₁₉ として) C, 38.76 ; H, 10.69 ; N, 3.23.	C, 38.63 ; H, 10.54 ; N, 3.07.	
		(テトラメチルアンモニウム塩)				



実施例 No.	R ¹	R ⁴	融点 (°C)	元 素 分 析	
				計 算 値 (%)	実 測 値 (%)
XIII-19	H	Cl	300<	(C ₈ H ₃₃ NCIB ₁₉ として) C, 25.01 ; H, 8.66 ; N, 3.65 ; Cl, 9.23.	C, 24.57 ; H, 8.70 ; N, 4.11 ; Cl, 8.97.
				(テトラメチルアンモニウム塩)	



実施例 No.	R ¹	R ⁵	融 点 (°C)	元 素 分 析	
				計 算 値 (%)	実 測 値 (%)
XIII-20	CH ₃	-(CH ₂) ₄ CH ₃	150-151	(C ₁₂ H ₂₃ NB ₉ として) C, 49.41 ; H, 12.44 ; N, 4.80.	C, 49.50 ; H, 12.53 ; N, 4.68.
(テトラメチルアンモニウム塩)					
XIII-21	"	-(CH ₂) ₆ CH ₃	179-181	(C ₁₄ H ₄₀ NB ₉ として) C, 52.58 ; H, 12.61 ; N, 4.38.	C, 52.56 ; H, 12.56 ; N, 4.24.
(テトラメチルアンモニウム塩)					
XIII-22	"	-(CH ₂) ₁₀ CH ₃	190	(C ₁₈ H ₄₈ NB ₉ として) C, 57.52 ; H, 12.87 ; N, 3.73.	C, 57.29 ; H, 13.17 ; N, 3.72.
(テトラメチルアンモニウム塩)					
XIII-23	"	-(CH ₂) ₁₅ CH ₃	205-210	(C ₂₃ H ₅₈ NB ₉ として) C, 61.94 ; H, 13.11 ; N, 3.14	C, 61.24 ; H, 13.12 ; N, 3.04.
(テトラメチルアンモニウム塩)					
XIII-24	"	 -(CH ₂) ₃ -O-	182-186	(C ₁₆ H ₁₃ NOCl ₃ B ₉ として) C, 41.86 ; H, 7.24 ; N, 3.05 ; Cl, 23.16.	C, 41.84 ; H, 7.24 ; N, 3.38 ; Cl, 23.17.
(テトラメチルアンモニウム塩)					

特許出願人：塩野義製薬株式会社

代 理 人：弁理士 岩崎 光

